

Detectie, surveillance, preventie en beheersing van de overdracht van ESBL-producerende enterobacteriën

(Extended-spectrum beta-lactamase
producerende Enterobacteriaceae)

RICHTLIJNEN

Antwoorden op 60 praktische vragen

Inleiding

De meeste internationale en nationale aanbevelingen inzake preventie van nosocomiale overdracht van resistente micro-organismen hebben betrekking op de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en de glycopeptideresistente enterokokken (GRE). In België bestaan de aanbevelingen inzake preventie van overdracht van MRSA in de ziekenhuizen sinds 1993. In 2003 zijn ze aangepast. Onlangs zijn er ook aanbevelingen verschenen inzake preventie en controle van de *Clostridium difficile* infecties. Door de steeds grotere resistentie van de Gram-negatieve bacteriën en zeker door het opduiken van enterobacteriën die beta-lactamasen met een breed spectrum (ESBL) produceren, leek het logisch specifieke aanbevelingen te formuleren voor deze multiresistente micro-organismen.

De nieuwe aanbevelingen moeten het opsporen van ESBL-positieve kiemen in het laboratorium optimaliseren en praktische antwoorden trachten te geven op vragen inzake preventie, surveillance en controle van de kruisoverdracht van deze micro-organismen.

In tegenstelling tot MRSA bestaat er evenwel heel weinig wetenschappelijk bewijs over de efficaciteit van maatregelen ter beheersing van de verspreiding van ESBL-positieve enterobacteriën in ziekenhuizen. De gegevens uit de literatuur zijn meestal adviezen van experts die soms tot tegenstrijdige conclusies komen in functie van het soort situatie (endemie of nosocomiale epidemieën), de populaties van getroffen patiënten (intensieve zorgen of andere hospitalisatiediensten / eenheden), de bacteriële soorten of de types ESBL waarvan sprake. De literatuur is het ook niet eens als het over de definitie van de risicogroepen gaat, die dan bijvoorbeeld moeten worden opgespoord.

Gelet op de heterogene kwaliteit van de gegevens en de over het algemeen zwak bewijsniveau uit de literatuur, hebben we er bewust voor gekozen de nieuwe richtlijnen voor te stellen onder de vorm van antwoorden op praktische vragen (60 in totaal), die betrekking hebben op verschillende aspecten inzake diagnose, surveillance, preventie en beheersing van de overdracht van ESBL-positieve enterobacteriën in ziekenhuizen.

We zijn er ons van bewust dat verschillende van de aanbevelingen uit dit document voor discussie vatbaar zijn en dat ze de komende jaren sowieso moeten worden geëvalueerd, zowel wat hun toepasbaarheid betreft, als wat de gunstige impact op de beheersing van nosocomiale overdracht van resistente ESBL-positieve kiemen betreft.

Microbiologie

1. Wat is een ESBL?

Klassiek worden ESBL's gedefinieerd als beta-lactamases die serine bevatten in hun actief centrum, behorend tot de klasse A of D in de Ambler classificatie, en in groep 2be van de Bush-Jacoby classificatie, in staat om de penicillines, alsook de cefalosporines (inclusief de derde en vierde generatie) en aztreonam te hydrolyseren. Ze hydrolyseren geen carbapenem, noch temocilline en worden in vitro geïnhibeerd door beta-lactamase-inhibitoren (clavulaanzuur, tazobactam en sulbactam). Deze structuurgenen worden gedragen door mobiele genetische elementen zoals plasmiden, integrons of transposons. Deze elementen kunnen overgedragen worden tussen stammen van dezelfde familie of tussen stammen van verschillende bacteriesoorten. In tegenstelling tot de cefalosporinases van het type AmpC (niet geïnhibeerd door inhibitoren van beta-lactamases), hydrolyseren ESBL's niet de cefamycines zoals cefoxitine maar kunnen ze wel cefalosporines van de vierde generatie (cefepime of cefpirome) inactiveren.

2. Zijn ESBL's een nieuw fenomeen?

De productie van beta-lactamase is geen nieuw fenomeen, maar een mechanisme dat in de natuur bekend is. De eerste enzymen werden al ontdekt vooraleer penicilline klinisch werd gebruikt. Toch is samen met het massieve gebruik van beta-lactam antibiotica, en zeker sinds de invoering van breed spectrum cefalosporines begin jaren '80, er een evolutie gekomen naar diversificatie en uitbreiding van het spectrum van hun activiteit en hebben ze zich verspreid binnen de verschillende soorten Enterobacteriaceae (enterobacteriën) en binnen de non-fermenters zoals *Pseudomonas* spp. en *Acinetobacter* spp. Het merendeel van de ESBL's zijn ontstaan door puntmutaties in de genetische sequentie die codeert voor de actieve site van de eerste beta-lactamase (TEM-1, TEM-2 en SHV-1), andere meer recente enzymen (CTX-M) hebben hun oorsprong in de constitutieve cefalosporinases van bepaalde bacteriën van planten (*Kluyvera* spp.) die in mobiele genetische elementen terecht zijn gekomen. Op dit moment zijn er meer dan 350 verschillende ESBL's en een groot aantal niet-verwante enzymen (OXA, CTX-M, PER, VEB, GES, BES, TLA, SFO en IBC) beschreven.

Risicofactoren

3. Welke zijn de risicofactoren voor kolonisatie of infectie met een ESBL producerende stam?

Verschillende studies hebben de risicofactoren voor het oplopen van een ESBL-producerende stam (kolonisatie of infectie) door gehospitaliseerde patiënten, voornamelijk op de eenheid intensieve zorgen onderzocht. De meerderheid van deze studies zijn case-control studies en deze verschillen onderling door de geselecteerde populaties, de grootte van de steekproef en de selectie van de cases en de controles. In het algemeen gaat het over zwaar zieke patiënten met een lange hospitalisatie en blootstelling aan invasieve procedures (veneuze katheters, blaassondes of endotracheale tubes). Andere risicofactoren zijn malnutritie, hemodialyse, totale parenterale voeding, opname op intensieve zorgen of een voorafgaande hospitalisatie. Verschillende factoren zijn gerelateerd aan een antibioticabehandeling: voorafgaande behandeling met derde generatie cefalosporines (en ook chinolonen, aminoglycosiden en cotrimoxazole), het aantal antibiotica dat werd toegediend en de duur van de behandeling. Een verblijf in een zorgcentrum werd in bepaalde landen ook gevonden. Deze centra kunnen een rol spelen als reservoir voor multiresistente *E.coli* en *Klebsiella* stammen. Orale behandelingen met antibiotica zoals cotrimoxazole en chinolonen bevorderen de kolonisatie door deze stammen bij de bewoners van deze centra. De verspreiding van ESBL-producerende bacteriën in deze setting is gekoppeld aan de moeilijkheid om er hygiënemaatregelen zoals het dragen van handschoenen en een goede handhygiëne toe te passen. De gevorderde leeftijd, herhaalde urinaire infecties, diabetes en de behandeling met chinolonen worden weerhouden als risicofactoren bij niet-gehospitaliseerde patiënten. Dit verklaart waarom ESBL's in een groot aantal gevallen vooral worden gevonden bij gehospitaliseerde patiënten op de eenheden geriatricie en revalidatie, in eenheden hematologie en eenheden intensieve zorgen of eenheden longziekten.

Het is belangrijk op te merken dat de meerderheid van de studies die zijn opgezet voor bepaling van de risicofactoren uitgevoerd werden in het kader van nosocomiale infecties met een epidemisch karakter en dit zeker bij de ESBL's van het type TEM en/of SHV.

De risicofactoren geassocieerd met de nieuwe types ESBL (CTX-M) zijn momenteel nog niet zo gekend. In een aantal gevallen kan er geen verband aangetoond worden noch met het ziekenhuis, noch met andere gemeenschappen (woon- en zorgcentra), noch met een voorafgaande blootstelling van de patiënten aan antibiotica.

Een dierlijk reservoir dient vermeld te worden aangezien ESBL's van het type CTX-M frequent worden teruggevonden in de intestinale microflora van vee, en in het bijzonder bacteriën waarvoor een transmissie naar de mens via de voeding bestaat (bv. *Salmonella* spp., *E coli*).

Opsporingsplaatsen → ESBL

4. Welk(e) plaats(en) moeten bemonsterd worden voor het opsporen van ESBL?

Bij voorkeur worden de volgende anatomische locaties bemonsterd voor het opsporen van dragers van ESBL:

- rectale wisser of stoelgangstaal
- urine (indien blaassonde aanwezig)

De volgende plaatsen kunnen eventueel supplementair bemonsterd worden (hoewel er geen evidentie is van hun toegevoegde waarde):

- sputa / expectoraties, endotracheale aspiraten of bronchusaspiraten (bij beademde patiënten op de eenheid intensieve zorgen)
- wonden
- navel, oksel of liezen (op neonatologie)

5. Volstaat het één enkele plaats te bemonsteren bij een screening voor ESBL?

Ja, in tegenstelling tot MRSA zijn er geen duidelijke gegevens beschikbaar die de toegevoegde waarde aantonen van een uitgebreide screening in vergelijking met afnemen van slechts één enkel staal. Wanneer er slechts een enkel staal wordt afgenomen wordt de voorkeur gegeven aan een stoelgangstaal of een rectale wisser, aangezien ESBL-positieve bacteriën voornamelijk worden teruggevonden in de gastrointestinale flora.

Belangrijk ook is te noteren dat een wisser ter hoogte van de lies of ter hoogte van het perineum niet als alternatief kan worden voorgesteld voor de rectale wisser.

6. Kan ik dezelfde lichaamsplaatsen bemonsteren voor de opsporing van ESBL als voor MRSA?

Neen, dit is niet aanvaard omdat de plaatsen met de beste gevoeligheid sterk verschillend zijn voor deze micro-organismen.

De neusholte, het perineum, de keel, de oksels en de liesplooien zijn de voorkeursplaatsen voor opsporing van MRSA, maar zijn niet interessant voor de opsporing van ESBL's.

Het is belangrijk om bij het uitvoeren van een screening steeds op de laboaanvraag te vermelden welke plaatsen bemonsterd werden, alsook naar welke bacteriën gezocht moet worden (MRSA of ESBL-producerende enterobacteriën).

Opsporingsmethode → ESBL

7. Dient men aanrijkmiddelen te gebruiken voor het opsporen van ESBL?

In tegenstelling tot MRSA is het nut van aanrijkmiddelen voor het screenen op dragerschap met ESBL-producerende kiemen niet bewezen.

Mogelijk is de detectiegevoeligheid toegenomen, maar het gebruik van aanrijkmiddelen verlengt de duur van de procedure met minstens 24 uur.

8. Moet ESBL systematisch opgespoord worden bij alle enterobacteriën in het laboratorium?

Ja, meerdere Amerikaanse en Europese studies toonden aan dat een groot aantal deelnemende laboratoria (30 tot 50%) ESBL niet correct konden identificeren.

In afwezigheid van een correcte detectie of identificatie van een ESBL-isolaat kan dit aanleiding geven tot therapiefalen ten gevolge van bv. het toedienen van breed spectrum cefalosporines (derde of vierde generatie cefalosporines) die toch gevoelig kunnen lijken met de conventionele testmethodes.

Bovendien zijn sommige ESBL-producerende kiemen in staat om epidemieën te veroorzaken en kunnen zij zich snel onder de patiënten en doorheen de eenheden of in de ziekenhuizen verspreiden indien de vereiste voorzorgsmaatregelen niet worden toegepast.

Naast de klassieke species waarbij zij aanvankelijk werden gevonden (*E. coli*, *K. oxytoca* en *K. pneumoniae*) wordt ESBL heden ten dage ook gedetecteerd bij veel andere species binnen de *Enterobacteriaceae* zoals *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis* en nog heel wat andere. Vermits de voor ESBL coderende genen zich op mobiele genetische elementen (plasmiden, transposons, integrons) bevinden, hebben deze enzymen het vermogen om zich snel te verspreiden in en tussen de species en genera niet alleen in, maar ook buiten het ziekenhuis.

Daarom is het ten zeerste aanbevolen dat ESBL-detectie systematisch wordt toegepast voor alle enterobacteriën. We dienen hierbij wel te vermelden dat de actuele detectie- en interpretatie-procedures van de testmethodes slechts voor een beperkt aantal micro-organismen (*E. coli*, *Klebsiella* spp. *Proteus mirabilis*) beschikbaar zijn. Bijgevolg is de identificatie van de species ten zeerste gewenst om een correcte interpretatie van de resultaten toe te laten.

9. Is het mogelijk om ESBL te detecteren aan de hand van slechts één enkel antibioticumsubstraat?

Neen, de screeningsgevoeligheid is afhankelijk zowel van de in eerste instantie gebruikte 'indicator' cefalosporines, van de bacteriesoort alsook van het ESBL-type.

Om de gevoeligheid van de ESBL-detectie te verbeteren is het aan te raden om een combinatie van minstens twee 'indicator' cefalosporines te gebruiken.

De anti-microbiële producten die het meest frequent als indicator voor screeningstesten gebruikt worden zijn ceftazidime, cefotaxime of ceftriaxone en aztreonam.

Binnen de induceerbare *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Providencia* spp.) zijn de detectietesten niet bij machte een onderscheid te maken tussen de ESBL en cefalosporinases AmpC chromosomale hyperproducers. Bij *K. oxytoca* kan de resistentie aan bepaalde 'indicator' substraten (aztreonam, ceftriaxone of cefotaxime) wijzen op de aanwezigheid van een hyperproducer van chromosomale k1 β -lactamase alsook van een ESBL.

Voor al deze voorbeelden zijn bijkomende testen nodig om de aanwezigheid van ESBL te bevestigen.

10. Kan men ESBL detecteren aan de hand van één enkele detectiemethode?

Neen, isolaten van *Enterobacteriaceae*, resistent aan een van de in eerste instantie geteste 'indicator' cefalosporines, zouden aan de hand van fenotypering moeten bevestigd worden. De bevestiging van de ESBL-productie hangt af van het aantonen van een synergie tussen het clavulaanaat en de cefalosporine(s) waaraan het isolaat aanvankelijk resistent was.

Verscheidene methodes kunnen routinematig als bevestigingstest aangewend worden: dubbel disk methode, gecombineerde schijfjesmethode, E-test voor ESBL. Voor *E. coli*, *Proteus mirabilis* en *K. pneumoniae* is het gebruik van ceftazidime en cefotaxime als confirmatiemethode aan te raden. Voor organismen met hyperproductie van AmpC chromosomale cefalosporinases (bv. *Enterobacter* spp.) is het aan te raden om cefepime of cefpirome te gebruiken als confirmatiemethode.

Voor de detectie van ESBL is het dus sterk aanbevolen om twee methodes te combineren.

- 1 Een screeningstest gebaseerd op de detectie van resistentie of verminderde gevoeligheid aan ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone of aztreonam. Vermits geen enkel 'indicator'-cefalosporine alléén in staat is om alle ESBL-types op te sporen, is het dus aangewezen om in eerste instantie meerdere cefalosporines te testen (minstens twee).
- 2 Een tweede test ter bevestiging, gebaseerd op de synergie tussen een cefalosporine (cefotaxime of ceftazidime) en een beta-lactamase inhibitor (clavulaanzuur) zal vervolgens uitgevoerd worden. Dergelijke test kan gebeuren aan de hand van de dubbel disk methode, de gecombineerde schijfjesmethode of de E-test voor ESBL.

11. Moet men de voorkeur geven aan het gebruik van een manuele detectiemethode boven deze van geautomatiseerde systemen?

Neen, momenteel bestaat er geen ideale methode voor de detectie van ESBL. De meest gebruikte, geautomatiseerde systemen voor het routinematig uitvoeren van bacteriële identificatie en testen voor de gevoeligheidsbepaling voor antibiotica (Vitek 2, BioMérieux; Phoenix, BD) hebben de detectie van ESBL ingebouwd. Deze systemen toonden globaal genomen een vergelijkbare gevoeligheid met deze van manuele testmethodes voor detectie van ESBL bij *E. coli* en *Klebsiella* spp.

Niettemin blijven bepaalde problemen bestaan voor ESBL-detectie: het groot aantal enzymen met verschil in substraataffiniteit, het wisselend niveau van expressie van enzymatische activiteit (ESBL-producerende stammen geven dikwijls MIC-waarden onder de resistentiedrempel of onder de kritische waarden), de aanwezigheid van andere co-expressieve resistentiemechanismen (constitutieve productie van cefalosporinases bij induceerbare bacteriën zoals *Enterobacter* spp. of verlaging van de membraanpermeabiliteit door modificatie van porines) die het effect van de inhibitie door clavulaanzuur kunnen maskeren en zo interfereren met de synergie detectietechniek. De geautomatiseerde systemen zijn doorgaans gebaseerd op de criteria van Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) en omvatten enkel de ESBL-detectie bij *E. coli*, *Klebsiella* spp. en *P. mirabilis*, de detectie bij andere species is niet optimaal. Bevestigingstechnieken gebruikmakend van fenotypering kunnen ook vals positieve resultaten geven (bv. K1 chromosomale penicillinase hyperproductie bij *K. oxytoca*) en vals negatieve (ESBL gemaskeerd door cefalosporinase hyperproductie bij *E. aerogenes*).

Niettegenstaande de ontwikkeling van verschillende testmethodes voor ESBL-detectie wordt de optimale detectie van dit mechanisme bij induceerbare species zoals *Enterobacter* spp. nog bestudeerd.

Momenteel lijkt het onvoldoende om zich enkel te baseren op het gebruik van automatische systemen. Een bevestiging op basis van een combinatie van meerdere methodes (geautomatiseerde en manuele) is aangewezen en verbeterd aanzienlijk de specificiteit.

12. Moet men systematisch de aanwezigheid van ESBL melden en de resultaten interpreteren voor alle enterobacteriën?

Enquêtes uitgevoerd in verschillende landen tonen aan dat een groot aantal laboratoria (20-40%) de aanwezigheid van gedetecteerde ESBL niet melden en/of interpreteren.

Het blijkt belangrijk om de aanwezigheid van gedetecteerde ESBL bij bacteriën die geïsoleerd werden uit klinische stalen, systematisch te rapporteren omwille van verschillende redenen:

- 1) een relatief groot aantal stammen wordt ten onrechte als 'gevoelig' gerapporteerd (zonder interpretatie/therapeutische aanpassing)
- 2) verhoogd risico op therapiefalen
- 3) potentieel verhoogd risico op kruisoverdracht

Een belangrijke deel van ESBL-producerende stammen wordt soms ten onrechte gerapporteerd als 'gevoelig' aan cefalosporines van de derde generatie (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) en vierde generatie (cefepime) of aan aztreonam, vooral bij een klein bacterieel inoculum of bij een korte incubatietijd van het antibiogram (geautomatiseerde systemen / automaten). Deze stammen blijken frequenter resistent te zijn bij een hoger inoculum en/of een langere incubatietijd.

Verschillende studies toonden aan dat ESBL's een belangrijk klinisch impact konden hebben op het vlak van complicaties en geassocieerde mortaliteit en dat deze frequenter geobserveerd werden in geval van inadequate therapie.

Momenteel raadt het CLSI aan om ESBL-producerende *E. coli*, *Klebsiella* spp. en *Proteus mirabilis* stammen als resistent te beschouwen aan alle penicillines, cefalosporines (met inbegrip van de 3^{de} en 4^{de} generatie) en aan aztreonam. Er wordt voorgesteld om in het microbiologisch analyseverslag een korte toelichting te geven met de vermelding dat de aanwezigheid van ESBL bij deze bacteriën kan gerelateerd zijn aan een klinisch falen bij gebruik van deze moleculen en dat therapeutische alternatieven (bv. carbapenems) de voorkeur verdienen in geval van ernstige infecties (stammen geïsoleerd uit bloedkweken of iedere andere diepe site).

Gezien de mogelijke betrokkenheid van ESBL bij nosocomiale epidemieën lijkt het gerechtvaardigd om hun aanwezigheid te melden telkens zij in het laboratorium gedetecteerd worden om hun verspreiding in de instelling zo veel mogelijk te beperken.

Detectie van een epidemie

13. Hoe een epidemie met ESBL-producerende enterobacteriën opsporen?

Zoals voor het opsporen van elke epidemie of toename van het aantal gegroepede gevallen veroorzaakt door multiresistente bacteriën is het uitgangspunt de informatie gebaseerd op laboratoriumgegevens.

Een epidemie kan gedefinieerd worden als het voorkomen tijdens een risicoperiode, van gevallen van nosocomiale infecties of kolonisaties op een significant verhoogd incidentieniveau vergeleken met het incidentieniveau van de vorige periode waarbij het fenomeen a-priori verondersteld wordt gerelateerd te zijn aan het voorkomen of de toename van de frequentie van nosocomiale overdracht.

Een minimale operationele drempel voor interventie zou de observatie kunnen zijn van een 'cluster' van twee of meer nieuwe gevallen uit klinische stalen (buiten elke screeningsstrategie) met eenzelfde species en met eenzelfde antibiogram, tijdens een periode van één maand in dezelfde verpleegeenheid.

14. Hoe een epidemie met ESBL onderzoeken / bevestigen?

De stappen die moeten ondernomen worden voor onderzoek en beheersing van epidemieën veroorzaakt door ESBL-producerende bacteriën zijn: een gevalsdefinitie, de identificatie van geïnfecteerde en gekoloniseerde patiënten (met inbegrip van het invoeren van een actieve surveillance naar de kolonisatie van patiënten), de evaluatie van de klinisch impact (aantal ernstige infecties en mortaliteit), het uitvoeren van moleculaire analyse om de klonale en/of plasmide kenmerken van de epidemie te bepalen en het instellen van aanvullende maatregelen (contactislatiemaatregelen) die vooral nuttig zijn in geval van klonale verspreiding. De statistische controle van de epidemie kan uitgevoerd worden aan de hand van de maandelijkse incidentie van de nosocomiale verwerving van een welbepaald fenotype (paar: species/type van het ESBL resistentieprofiel). De epidemische curve die het aantal nieuwe gevallen per eenheid (afdeling) en per tijdseenheid weergeeft dient bij voorkeur wekelijks, desnoods maandelijks opgesteld te worden teneinde de evolutie in de tijd in functie van de gemiddelde blootstellings/incubatie periode op te volgen.

Indien deze maatregelen falen kunnen eventueel andere stappen ondernomen worden waaronder het bepalen van de overdrachtswijze met inbegrip van het opsporen van een besmettingsbron uit de omgeving, het opsporen van risicofactoren met betrekking tot het antibioticagebruik of de blootstelling aan enterale voeding en aan invasieve procedures. Het opsporen van specifieke reservoirs uit de omgeving kan gestuurd worden op basis van de identificatie van het bacterie-species. Voor meer informatie zie: www.outbreak-database.com.

Surveillance

15. Is het nuttig om de aanwezigheid van ESBL-producerende enterobacteriën in de omgeving op te sporen?

Neen, dit is slechts nuttig in bepaalde epidemische situaties.

In de meeste gevallen is de kruisoverdracht toe te schrijven aan het contact met de handen van de zorgverstrekkers. Niettemin, occasioneel werden reeds gevallen beschreven waarbij de omgeving als besmettingsbron fungeerde (bv. stethoscopen, thermometers, endoscopen en echografieapparatuur, badkuipen, badgels, shampoo, kunstnagels alsook insecten zoals kakkerlakken).

Het opsporen van een besmettingsbron in de omgeving kan eventueel overwogen worden indien de gangbare maatregelen niet resulteerden in de beheersing van de epidemie. In dit geval is het aangewezen om een moleculaire typering van de ESBL producerende isolaten van geïnfecteerde of gekoloniseerde patiënten uit te voeren voor het in kaart brengen van de klonale verspreiding, van de gegroepeerde gevallen van kruisoverdracht of van de aan een omgevingsreservoir gerelateerde gevallen.

16. Waarom en wanneer stammen doorverwijzen voor moleculaire typering?

Stamtypering door een hoge resolutie genotyperingsmethode is noodzakelijk om de hypothese van klonale verspreiding te bevestigen. Voor enterobacteriën is Pulsed Field Gel Electroforese (PFGE) na macrorestrictie de meest betrouwbare en aanbevolen / aangewezen methode. Typering aan de hand van PCR met arbitraire initiators (AP-PCR)/ repetitieve extragenic palindromicpolymerase-kettingreactie (rep-PCR) kan eveneens nuttig zijn indien het systeem goed gevalideerd is naar zijn discriminerend- en reproductievermogen. Voor wat de transfer van plasmiden betreft is plasmide detectie en typering en zelfs conjungatieve transfer van het resistentie fenotype noodzakelijk waarvoor beroep dient gedaan te worden op het referentielaboratorium.

Idealiter laat de stamtypering toe om een epidemie na onderzoek te bevestigen en is vooral nuttig indien zij uitgevoerd wordt in het beginstadium van een epidemie. Het nut van een moleculaire typering is vermoedelijk meer beperkt en betwistbaar in een endemische situatie.

17. Is het aangewezen om een surveillance van ESBL uit te voeren in het ziekenhuis?

Ja, het is aangewezen om in het ziekenhuis aan ESBL-surveillance te doen en het resistentiecijfer en de incidentie (het aantal) van nieuwe, nosocomiaal verworven gevallen *per maand* en *per eenheid* op te volgen.

Deze gegevens worden bij voorkeur in een maandelijks verslag verwerkt dat aan de diensthoofden wordt teruggestuurd. Dit verslag bevat idealiter een evolutiegrafiek voor deze indicatoren alsook een lijst met de gevallen.

Ziekenhuizen kunnen deelnemen aan de 'Surveillance van multi-resistente kiemen in Belgische ziekenhuizen (BICS/WIV).

De methodologie en de gehanteerde definities van het protocol gebruikt voor de nationale surveillance kan als basis dienen voor de keuze van de maandelijks te verzamelen gegevens.

http://www.nsih.be/surv_mrea/inleiding_nl.asp

Deze surveillance bestaat uit een epidemiologisch (semestrieel) en een microbiologisch luik (tweejaarlijks versturen naar het referentielaboratorium van 5 opeenvolgende, bij de patiënten geïsoleerde ESBL-positieve stammen) en beoogt de volgende doelstellingen voor het ziekenhuis:

- vergelijken van het individueel incidentiecijfer en de resistentieproportie met dat van andere Belgische ziekenhuizen
- validatie (specificiteit) van de laboratoriumresultaten (identificatie van ESBL)
- typering van 'endemische stammen' in het ziekenhuis; het typeren van stammen binnen een epidemische context is strategisch verschillend, zie betreffende vraag (16).

18. Dient men bij opname van een patiënt ESBL-positieve Enterobacteriaceae / enterobacteriën op te sporen?

Opsporing in risico-eenheden is aanbevolen bij opname en op regelmatige tijdstippen tijdens het verblijf, gezien het ontbreken van literatuurgegevens buiten epidemische situaties en gezien de eenheden waarin deze epidemieën werden beschreven. De risico-eenheden die klassiek worden beschreven zijn: intensieve zorgen eenheden, eenheden voor brandwonden, eenheden oncologie-hematologie, hemodialyse, transplantatiecentra voor solide organen. Deze lijst is echter niet limiterend en het wordt aan de appreciatie/inschatting van de ziekenhuishygiënist overgelaten in functie van de lokale epidemiologie.

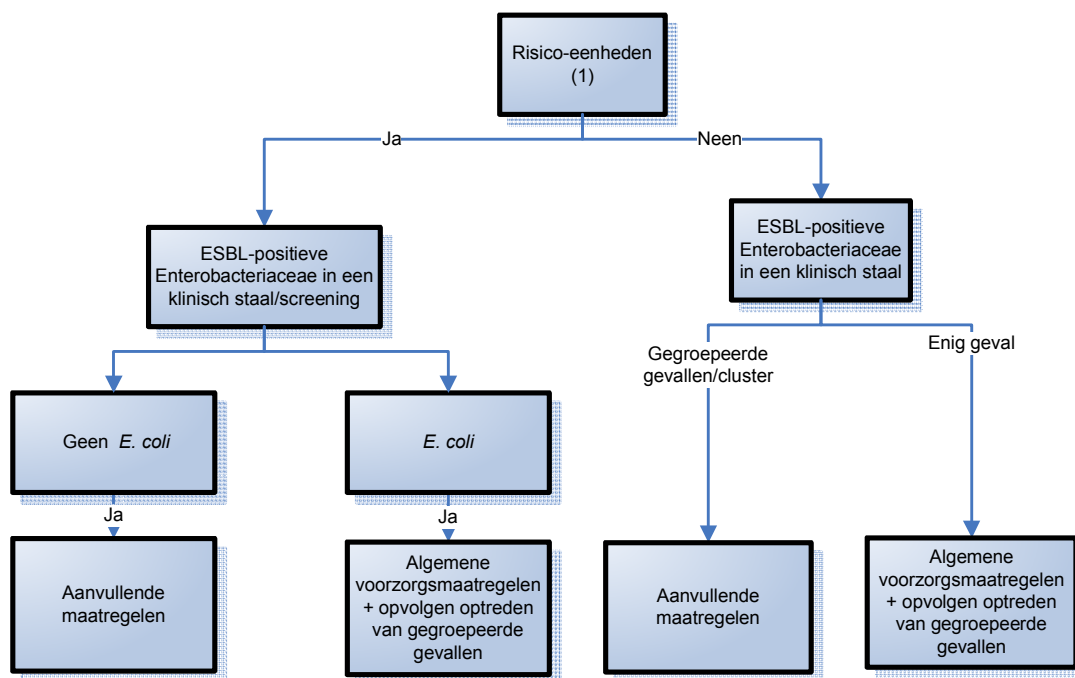
Aanvullende voorzorgsmaatregelen

19. Bij wie dient men aanvullende voorzorgsmaatregelen toe te passen?

Niet alle enterobacteriën die ESBL produceren hebben hetzelfde epidemische potentieel. Het is bijvoorbeeld aangetoond dat kruisoverdracht niet de belangrijkste wijze is van het verwerven van een ESBL-positieve *Escherichia coli*, aangezien genotypering een polyklonaliteit aantoont.

Men past aanvullende maatregelen toe:

- systematisch in de risico-eenheden voor ESBL-positieve enterobacteriën met uitzondering van *Escherichia coli*
- in geval van een epidemie voor alle ESBL-positieve enterobacteriën wat ook het type eenheid is



(1) IZ eenheden, eenheden hematologie-oncologie, hemodialyse, brandwonden

(2) Zie de vraag m.b.t. epidemieën voor de definitie van gegroepeerde gevallen

20. Welke minimale voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen bij elke patiënt? Herhaling van de algemene voorzorgsmaatregelen

De algemene voorzorgsmaatregelen hebben als doel de overdracht en de verspreiding van micro-organismen te voorkomen en dienen te worden genomen door elke zorgverstreker voor elke patiënt. De toepassing van deze maatregelen vermindert het risico op overdracht van multiresistente bacteriën tussen de patiënten alsook van alle andere infecties zoals bv. infecties met methicilline resistente *Staphylococcus aureus*. Anderzijds, beschermt ook de zorgverstreker zich op deze manier tegen kiemen van de patiënt.

De algemene voorzorgsmaatregelen zoals beschreven door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kunnen als volgt worden samengevat:

- de ontsmetting van de handen met handalcohol door elke zorgverstreker, vóór en na elk contact met de patiënt;

- indien de handen zichtbaar vuil zijn, dienen ze eerst te worden gewassen met water en zeep en gedroogd vooraleer ze in te wrijven met handalcohol;
- indien contact met bloed of lichaamsvochten van de patiënt mogelijk is, dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om rechtstreeks contact hiermee te vermijden. Daarom dient men handschoenen, eventueel een beschermjas en soms een masker te dragen. Na het uittrekken van de handschoenen dient men de handen te ontsmetten met handalcohol;
- alle maatregelen dienen te worden genomen om prik- en snijongevallen te voorkomen.

Deze aanpak dient eveneens te worden toegepast in een ruimer kader zoals bij de behandeling van linnen, het verwijderen van verzorgingsafval en de dagelijkse schoonmaak van oppervlakken die frequent worden aangeraakt in de kamer.

De algemene voorzorgsmaatregelen zijn in extenso beschreven in het document: "Richtlijnen ter preventie van overdracht van methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in woon- en zorgcentra (WZC)", beschikbaar via de website van BICS:

<http://www.belgianinfectioncontrolsociety.be>

21. Welke persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) dient men te gebruiken?

De individuele bescherming ingeval van ESBL-positieve enterobacteriën omvat:

- het gebruik van niet-steriele handschoenen tijdens de zorgen aan de patiënt en in geval van contact met de omgeving van de patiënt; bij eenzelfde patiënt dienen deze handschoenen, afhankelijk van de volgorde van de zorgen, te worden gewisseld en de handen te worden ontsmet na het uittrekken van de handschoenen.
- het dragen van een beschermjas met lange mouwen over de werkkledij.

Deze beschermjas is idealiter voor éénmalig gebruik en specifiek gereserveerd voor zorgen aan één patiënt. In geval van gebruik van een linnen jas dient deze te worden vervangen zodra bevuild.

De beschermjas bevindt zich aan de ingang van de kamer en wordt dus aangetrokken vooraleer de kamer binnen te gaan indien men rechtstreeks contact van de werkkledij met de patiënt of zijn omgeving voorziet.

Bij het verlaten van de kamer is de wijze van het uittrekken van de persoonlijke beschermingsmiddelen en vooral de volgorde zeer belangrijk om contaminatie van de handen of van de werkkledij te voorkomen.

Voor meer informatie zie:

<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ppe.html>

<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ppe/ppeposter148.pdf>

Indien de beschermjas niet voor éénmalig gebruik is, dient men deze aan een kapstok te hangen erop toeziend de zijde van de jas die in contact komt met de werkkledij niet te contamineren. Zorg voor een procedure, in functie van de lokale organisatie.

Het uittrekken van de beschermjas en handschoenen wordt gevolgd door een ontsmetting van de handen met handalcohol.

Indien men de patiënten cohorteert (verschillende ESBL-positieve patiënten verblijvend in dezelfde kamer) kan men dezelfde beschermjas gebruiken voor verschillende patiënten (zolang deze jas niet vuil of vochtig is). Handschoenen daarentegen worden gewisseld tussen elke patiënt en de handen worden ontsmet na het uittrekken van de handschoenen. De handen moeten ontsmet worden voor het nemen van een nieuw paar handschoenen uit de doos.

Al deze maatregelen dienen ook toegepast te worden door personen die niet onmiddellijk met de zorg zijn betrokken, maar een 'transversale rol' in het ziekenhuis hebben met verschillende patiënten (vrijwilligers, bedienaren van erediensten, diëtisten, maatschappelijk werkers, ...).

In de praktijk

Persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM):

- niet-steriele handschoenen
- beschermjas met lange mouwen

PBM gebruiken voor ieder fysiek contact met de patiënt of zijn omgeving.

Niet vergeten handen te ontsmetten voor en na het dragen van handschoenen!

22. Dient men een masker te dragen in geval van zorgen aan een ESBL-positieve patiënt waarvoor men contactvoorzorgsmaatregelen neemt?

Neen, een masker is niet aanbevolen voor routine of standaard gebruik om overdracht van enterobacteriën te voorkomen.

Maak wel gebruik van maskers, conform de algemene voorzorgsmaatregelen, tijdens procedures waarbij hevige hoestbuien kunnen ontstaan en tijdens de verzorging van patiënten met een tracheotomie, tijdens bronchoscopie, ...).

23. Geldt dit ook voor hoestende patiënten die drager zijn van ESBL-positieve enterobacteriën ter hoogte van de luchtwegen?

Ja, dit geldt ook voor hoestende patiënten die drager zijn ter hoogte van de luchtwegen.

Gebruik maskers zoals voorzien in de algemene voorzorgsmaatregelen. Wanneer er kans is op ophoesten van secreties is er een indicatie voor het dragen van een masker (door de zorgverstrekker). Op zich is dragerschap van ESBL-positieve enterobacteriën in de luchtwegen geen indicatie voor het dragen van een masker.

Overdracht van deze micro-organismen heeft voornamelijk plaats door contact; dus contactvoorzorgsmaatregelen en in de eerste plaats een goede handhygiëne toepassen!

24. Dient men contactvoorzorgsmaatregelen te nemen indien men de kamer binnengaat voor het neerzetten van de maaltijdplateau?

Neen, op voorwaarde dat men geen enkele andere handeling uitvoert in de kamer (helpen van de patiënt om zich te installeren voor het nuttigen van zijn maaltijd, het positioneren van het blad van het nachtkastje).

Niet vergeten de handen nadien te ontsmetten met handalcohol!

25. Dient het schoonmaakpersoneel contactvoorzorgsmaatregelen toe te passen?

Het schoonmaakpersoneel heeft geen rechtstreeks contact met de patiënten, maar komt in contact met de potentieel gecontamineerde omgeving van de patiënt. Bovendien gaat het schoonmaakpersoneel van kamer naar kamer.

Het is daarom dat:

- de kamer van een ESBL-positieve patiënt dient te worden schoongemaakt als laatste (zoals trouwens voor alle multiresistente micro-organismen);
- het dragen van niet-steriele handschoenen aanbevolen is;
- het dragen van een beschermjas aanbevolen is;
- de handen na het verwijderen van handschoenen en bij het verlaten van de kamer dienen te worden ontsmet.

26. Dient de patiënt, bovenop de contactvoorzorgsmaatregelen, gehospitaliseerd te worden in een eenpersoonskamer?

Idealiter ja, aangezien zelfs een patiënt, die uitsluitend gastro-intestinaal drager is, zijn omgeving contamineert.

Cohorteren is eventueel mogelijk, maar moeilijk om te beheersen, aangezien andere species te voorschijn kunnen komen bij eenzelfde patiënt ten gevolge van een selectieve antibioticumdruk. Indien een eenpersoonskamer niet mogelijk is, moet men er rekening mee houden dat bepaalde situaties de omgeving meer contamineren dan andere. Het team voor ziekenhuishygiëne beslist in overleg met het verzorgingsteam welke keuze men maakt.

27. Mag men in dezelfde kamer twee ESBL-positieve patiënten hospitaliseren indien verschillende species?

Neen, het epidemisch potentieel van de verschillende species die ESBL produceren is zeer variabel. *Klebsiella pneumoniae* heeft bijvoorbeeld een verlengde overleving op de handen en in de omgeving in vergelijking met de andere enterobacteriën, waardoor er meer kans is op horizontale overdracht.

Anderzijds kan het plasmide dat codeert voor ESBL, genen dragen die coderen voor een resistentie ten opzichte van andere antibiotica (chinolonen, aminoglycosiden). Hierdoor dreigt de doeltreffendheid van een antibioticatherapie in geval van infectie gecompromitteerd te worden. Deze plasmiden kunnen ook nog eens overgedragen worden naar andere micro-organismen.

Tenslotte produceren bepaalde micro-organismen verschillende ESBL's die de efficaciteit van de combinatie beta-lactam - inhibitor beta-lactamase reduceren.

Het is dus niet aanbevolen om in dezelfde kamer patiënten te hospitaliseren die drager zijn van verschillende species van ESBL-positieve enterobacteriën.

28. Mag men twee patiënten hospitaliseren in eenzelfde kamer waarvan één drager is van ESBL-positieve enterobacteriën en de andere drager van MRSA?

Neen, aangezien het delen van een kamer met een MRSA-positieve patiënt een gekende risicofactor is voor kolonisatie met MRSA. Het is dus niet aanbevolen om in eenzelfde kamer ESBL-positieve patiënten te hospitaliseren waarvan één ook drager is van MRSA.

29. Hoe dient men de kamer schoon te maken tijdens de hospitalisatie en na het ontslag?

Men moet zich focussen op een degelijke, dagelijkse reiniging en ontsmetting van voorwerpen die frequent worden gemanipuleerd (door patiënt en/of zorgverstreker) zoals beloproepsysteem, bedsponde, nachtkastje, ... (en minder op de vloer).

Een evaluatie (door middel van observatie) van de reiniging van de kamer (tijdens het verblijf van de patiënt en bij ontslag), kan aangewezen zijn, gezien uit studies blijkt dat reiniging- en ontsmettingsrichtlijnen niet steeds worden gevolgd.

Dit lijkt nuttig vooraleer te beslissen een combinatieproduct (reinigings- + ontsmettingsmiddel) in te zetten of, na voorafgaande reiniging, de volledige kamer te ontsmetten.

Enterobacteriën zoals *Klebsiella* species en *Escherichia coli* hebben een variabele overlevingsduur van een paar uur tot dagen en zelfs weken, afhankelijk van de omgeving.

30. Dient het materieel voor gemeenschappelijk gebruik te worden ontsmet vooraleer het te gebruiken bij een volgende patiënt?

Ja, zie algemene voorzorgsmaatregelen.

31. Hoe een maaltijdplateau verwijderen?

De dienbladen dienen onmiddellijk in de maaltijdkar te worden geplaatst en volgen de normale weg van thermische ontsmetting van toepassing voor de vaat.

Zie erop toe de gebruikte dienbladen niet op te halen tijdens de verdeling van de maaltijden.

32. Hoe het vuil linnen verwijderen?

Het vuil linnen dient te worden verwijderd door het, met zo weinig mogelijk manipulaties, in een plastic zak te deponeren. Het dient behandeld te worden in overeenstemming met de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR 8075).

https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,512429&_dad=portal&_schema=PORTAL

33. Hoe de afval verwijderen?

Het is niet de ESBL-status van de patiënt die de houding ten opzichte van de afval dient te bepalen aangezien het risico onbeduidend is in termen van volksgezondheid.

Het verwijderen van vast afval afkomstig van de zorgverlening dient te gebeuren in overeenstemming met de heersende wetgeving van de regio (voor Vlaanderen: zie VLAREA, het merendeel van het verzorgingsafval van een ESBL-positieve patiënt zal kunnen worden beschouwd als "niet-risicohoudend medisch afval").

Zie ook aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR 5109).

https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,512429&_dad=portal&_schema=PORTAL

34. Moet het materieel toegewezen worden aan de patiënt?

Medische hulpmiddelen zoals stethoscoop, thermometer, knelband, bloeddrukmeter, ... dienen toegewezen te worden aan de patiënt en mogen in geen geval circuleren van kamer naar kamer.

Het materieel dat gebruikt dient te worden door of voor verschillende patiënten, dient ontsmet te worden met een goedgekeurd ontsmettingsmiddel voor medische apparatuur, indien mogelijk op basis van alcohol, vooraleer te gebruiken bij een volgende patiënt.

35. Wat dient men te doen met niet-steriel materieel voor eenmalig gebruik, dat op de kamer van de patiënt werd bewaard, doch dat niet werd (op)gebruikt, wanneer de patiënt de eenheid of het ziekenhuis verlaat?

Men moet vooral vermijden verzorgingsmaterieel op de kamer van een ESBL-positieve patiënt op te bergen (te "stockeren") om te voorkomen dat het blootgesteld materieel dat niet ontsmet kan worden (bv. pak kompressen) nadien moet weggegooid worden.

Daarenboven dient elke niet-intacte verpakking (bevuild, gescheurd, verfrommeld, intensief gemanipuleerd, ...) systematisch te worden verwijderd.

36. Dient men een waarschuwingssysteem te voorzien voor ESBL-positieve patiënten?

Ja.

1. Signalisatie via het ziekenhuisinformatiesysteem

Wanneer het informaticasysteem van de instelling het toelaat, kan een signalisatie van ESBL-positieve patiënten via waarschuwingen (die vooraf zijn ingesteld door het team voor ziekenhuishygiëne) zijn nut bewijzen. Het belangrijkste voordeel van een dergelijk type waarschuwing is dat het de patiënt volgt tijdens zijn volledige hospitalisatie wat ook de eenheid is waarin hij zich bevindt. Bovendien, wanneer de patiënt opnieuw wordt gehospitaliseerd, voor zover de waarschuwing niet werd afgesloten door het team voor ziekenhuishygiëne, blijft de waarschuwing steeds actief wat toelaat de nodige maatregelen te nemen (bij heropname). Door deze patiëntgebonden waarschuwingen worden ook de radiologen of geneesheren die een gehospitaliseerde patiënt ontvangen op consultatie, ingelicht over de te nemen maatregelen.

2. Signalisatie via waarschuwingskaart

De waarschuwingskaart dient minstens een pictogram te bevatten dat gekend is door iedereen binnen de eenheid. Het probleem van een dergelijke minimalistische signalisatie is het niet kennen van dit pictogram door technische diensten, vervoerdiensten, ... Daartegenover staat de optie om deze aan te vullen met pictogrammen met de te nemen maatregelen door de zorgverstrekker (dragen van handschoenen, beschermjas, ...). Hierdoor wordt enerzijds hun taak eenvoudiger en anderzijds wordt aan het personeel dat occasioneel met deze patiënten in aanraking komt (technologen medische beeldvorming, kinesitherapeuten, vervoerspersoneel, ...) correcte informatie verschaft, wat niet-verwaarloosbaar is. Een tweede waarschuwingskaart op het bed van een ESBL-drager verbetert de overdracht van informatie wanneer de patiënt zijn kamer verlaat om zich naar een onderzoek (naar medische beeldvorming, consultatie, ...) te begeven.

3. Communicatie binnen de instelling

Het ESBL-dragerschap dient duidelijk te worden vermeld op de verslagen van de hospitalisatie en bij transfer van de patiënten naar andere diensten. Een telefonisch contact vóór de transfer, stelt de ontvangende dienst in staat vóór de aankomst van de patiënt de noodzakelijke maatregelen te nemen.

37. Hoe de status van de patiënt op een doelmatige wijze communiceren en aan wie?

De ESBL-status van een patiënt dient te worden gecommuniceerd aan de arts die de aanvraag heeft gedaan voor het onderzoek door het klinisch laboratorium, aan de hoofdverpleegkundige waar de patiënt verblijft en aan de referentieverpleegkundige en/of referentiearts ziekenhuishygiëne van de eenheid indien er een is.

Deze resultaten kunnen op verschillende manieren gecommuniceerd worden:

- idealiter door een bezoek van iemand van het team voor ziekenhuishygiëne aan de eenheid;
- elektronisch (bv. via e-mail) indien het informaticasysteem van het ziekenhuis dit toelaat;
- via interne post (in de vorm van een "alarm" of een fiche voor registratie en opvolging);
- telefonisch: in dat geval kan men zich ervan vergewissen dat de informatie goed begrepen werd.

Briefwisseling zal eveneens geadresseerd worden aan bovenvermelde contactpersonen.

In alle gevallen zal de doorgegeven informatie volgende punten bevatten:

- de gegevens van de patiënt;

- de datum en het type van het staal dat de identificatie van de ESBL mogelijk maakte;
- de te nemen maatregelen;
- de duur van de maatregelen;
- eventueel het feit dat de patiënt in een alarmeringssysteem werd geplaatst.

38. Hoe de status van de patiënt communiceren naar een andere instelling?

De duur van kolonisatie met een ESBL-producerend species is momenteel niet goed gekend, maar is vermoedelijk van lange duur. De communicatie van een ESBL-status in geval van transfer van een patiënt naar een andere instelling (woon- en zorgcentrum of ander ziekenhuis) is dus fundamenteel teneinde in geval van empirische antibioticatherapie, de aanwezigheid van een ESBL af te wegen en de nodige maatregelen in te stellen.

Een transferdocument met vermelding van het type bacterie, de plaats(en) waar de kiem werd vastgesteld alsook de data van de positieve staalnames, dient de patiënt te vergezellen.

Een nauwe samenwerking met de sociale dienst kan toelaten het gebruik van dit document te optimaliseren.

Voor een voorbeeld: zie het transferdocument op het einde van de tekst.

39. Wat aanbevelen aan medisch-technische diensten bij de overname van deze patiënten?

Bij transport van een patiënt van een verpleegeenheid naar de medisch-technische dienst: dienst inlichten over de infectieuze status van de patiënt. De kledij dient zuiver te zijn. De patiënt de handen laten ontsmetten vooraleer de kamer te verlaten.

Onderscheid maken naargelang de verschillende situaties:

- ESBL-gecontamieerde wonden lekvrij afdekken alvorens de patiënt te transporteren. Het verband dient zuiver te zijn.
- ESBL in urine: bij urine-incontinentie: incontinentiemateriaal vernieuwen.
- ESBL in luchtwegen en patiënt heeft een productieve hoest: wegwerp papieren zakdoekjes geven en vragen om hoesthygiëne toe te passen. Doos zakdoekjes en nierbekken / afvalzak worden meegenomen naar het onderzoek.

Voorzorgen op de medisch-technische dienst:

- de aanvullende voorzorgsmaatregelen voor de hospitalisatie-eenheden dienen toegepast te worden: handschoenen in geval van rechtstreeks contact met de patiënt en zijn transportmiddel, beschermjas in geval van risico op contact met de werkkledij.
- de ontsmetting van materieel en de omgeving dient te gebeuren na elke patiënt wat ook zijn microbiologische status is.

40. Welke voorzorgsmaatregelen dient men te nemen indien een ambulante patiënt drager is van ESBL en in behandeling wordt genomen op een medisch-technische dienst (inclusief dialyse) ?

In alle gevallen: de patiënt vragen de handen te ontsmetten met handalcohol alvorens te installeren.

- De aanbevolen aanvullende maatregelen voor de hospitalisatie-eenheden dienen te worden toegepast: handschoenen in geval van rechtstreeks contact met de patiënt of zijn transportmiddel, beschermjas in geval van risico op contact met de werkkledij.
- De ontsmetting van materieel en de omgeving dient te gebeuren na elke patiënt wat ook zijn microbiologische status is.

41. Welke voorzorgsmaatregelen dient men te nemen indien een patiënt wordt opgenomen in een dagziekenhuis?

- De aanvullende voorzorgsmaatregelen aanbevolen voor de hospitalisatie-eenheden dienen toegepast te worden: handschoenen in geval van rechtstreeks contact met de patiënt en zijn transportmiddel, beschermjas in geval van risico op contact met werkkledij.
- De ontsmetting van materieel en de omgeving dient te gebeuren tussen elke patiënt onafhankelijk van zijn microbiologische status.

42. Kan de patiënt in hydrotherapie-behandeling worden genomen?

Neen, de patiënten waarvoor men aanvullende voorzorgsmaatregelen neemt, worden niet in behandeling genomen in hydrotherapie.

43. Dient men maatregelen te nemen voor een patiënt die voor een onderzoek komt?

De patiënt mag zijn kamer verlaten onder volgende voorwaarden:

- de kledij dient zuiver te zijn.
- de patiënt dient voorafgaandelijk zijn handen te ontsmetten.

Onderscheid maken naargelang de verschillende situaties:

- ESBL-gecontamineerde wonden lekvrij afdekken alvorens patiënt te transporteren. Het verband dient zuiver te zijn.
- ESBL in urine: bij urine-incontinentie: incontinentiemateriaal vernieuwen.
- ESBL in luchtwegen en patiënt heeft productieve hoest: wegwerp papieren zakdoekjes geven en vragen om hoesthygiëne toe te passen. Doos zakdoekjes en nierbekken / afvalzak worden meegenomen naar het onderzoek.

44. Dient men specifieke maatregelen te nemen voor het operatiekwartier?

De geformuleerde aanbevelingen in geval van overplaatsing / transfer naar een andere eenheid / afdeling of in geval van een onderzoek in een medisch-technische dienst, zijn eveneens van toepassing op ingrepen die in het operatiekwartier worden uitgevoerd. Zoals voor onderzoeken in medisch-technische diensten, dienen chirurgische ingrepen bij ESBL-positieve patiënten in de mate van het mogelijke op het einde van het programma uitgevoerd te worden. De algemene voorzorgsmaatregelen in het operatiekwartier zijn voldoende ter preventie van overdracht van ESBL's. Het is primordiaal dat deze voorzorgsmaatregelen eveneens in de ontwaakzaal worden toegepast. Het toepassen van negatieve druk in de operatiezaal is niet verantwoord, aangezien de belangrijkste overdrachtswijze van ESBL's direct of indirect contact is met de patiënt en niet aërogeen (via de lucht). Het is nochtans belangrijk om er op toe te zien dat de toegangsdeuren naar de operatiezaal dicht blijven gedurende de volledige duur van de ingreep. Men moet er eveneens op toezien dat in de operatiezaal enkel de noodzakelijke personen aanwezig zijn en dat het komen en gaan van verpleegkundigen en anesthesiologen tussen verschillende zalen tijdens de ingreep beperkt wordt. Het gebruik van schoenhoesjes verhindert de overdracht van ESBL's niet.

45. Kan de patiënt in revalidatie worden genomen?

Ja, cfr. vorige vragen.

Een bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan materieel dat, gedurende de behandeling, door de patiënt wordt gemanipuleerd.

46. Kan de patiënt in ergotherapie worden genomen?

In een epidemische periode gebruikt men bij de ergotherapie-activiteiten zéker materieel dat gemakkelijk kan worden ontsmet of voor de patiënt wordt voorbehouden.

47. Kan de kinesitherapeut met de patiënt op de gang wandelen?

Het ESBL-dragerschap is geen contra-indicatie voor kinesitherapie buiten de kamer.

De te nemen maatregelen door de patiënt: cfr supra.

De te nemen maatregelen door de kinesitherapeut: dragen van handschoenen en beschermjas indien contact van de werkkledij met de patiënt.

48. Welke voorzorgsmaatregelen dienen bezoekers (familie, verwanten, ...) te nemen?

Het is aanbevolen dat de bezoekers hun handen ontsmetten met handalcohol vooraleer de kamer te verlaten.

49. Welke voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen door de familie bij de terugkeer naar huis?

Voorbeeld van een informatiefolder: BMR C CLIN sud-ouest

http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/BMR/BMR_PatientFamille_06.pdf

50. Welke voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen voor het vervoer van een niet-zelfstandige patiënt?

Bij transport in bed is handhygiëne voor en na het transport vereist. Indien transport in een (rol)stoel dient men erop toe te zien dat de (rol)stoel bedekt is met een doek en dat de plaatsen die de patiënt met de handen heeft aangeraakt, ontsmet worden.

51. Welke voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen indien de patiënt de cafetaria wenst te bezoeken of de kapel of wanneer hij zijn krant wil gaan kopen?

Het verlaten van de kamer dient beperkt te worden, gezien het gebrek aan controle op deze activiteiten en op de omgang met andere patiënten. Indien de patiënt zijn kamer mag verlaten, dient hij zijn handen te ontsmetten vooraleer de kamer te verlaten.

Decontaminatie van dragers

52. Dient men dragers te decontamineren in niet-epidemische situaties?

In het kader van de preventie van overdracht, is het niet aanbevolen om ESBL-dragers te decontamineren op gastro-intestinaal niveau, gezien het beperkt aantal beschikbare gegevens en het risico op resistentievorming ten gevolge van antibioticatherapie.

Ook al is het voorafgaand gastro-intestinaal dragerschap van ESBL-positieve *Klebsiella pneumoniae* een onafhankelijke risicofactor voor een klinische infectie, is er geen enkele aanbeveling om in het kader van de infectiepreventie, het maag-darmkanaal van ESBL-dragers te dekoloniseren.

53. Dient men dragers te decontamineren in epidemische situaties?

Door selectieve darmdecontaminatie kon men epidemieën met ESBL-infecties onder controle krijgen die niet beheersbaar bleken met de klassieke hygiënemaatregelen. Deze maatregel dient gereserveerd te worden voor niet beheersbare epidemieën en dit steeds in overleg met de infectioloog of de antibioticumbeleidsdeskundige.

Beheersing van epidemieën

54. Wat is een epidemie met ESBL?

Definitie van een epidemie: aantal nosocomiale gevallen (kolonisatie / infectie) bovenop het verwachte niveau in een geografische sector (eenheid/ dienst) en tijdens een bepaald tijdsinterval. Hoe het verwacht niveau definiëren: dit niveau zal variabel zijn in functie van de eenheden / diensten (risico-eenheid, geriatrie, ...).

Om een verwacht niveau te definiëren, dient men:

- over historische, voldoende ruime surveillancegegevens te beschikken;
- iedere wijziging van aanpak en opsporingstechniek(en) in beschouwing te nemen;
- een gevoelige surveillance te organiseren voor het opsporen van de stijging van de nosocomiale incidentie.

55. Wat zijn de toe te passen maatregelen bij vermoeden van een epidemie?

Het is noodzakelijk om het klinisch impact van deze verwerving (kolonisatie / infectie) te evalueren → evaluatie van de morbiditeit en mortaliteit.

Maatregelen van de eerste lijn

1. Analyse van de beschikbare gegevens
Definitie van de gevallen, epidemische curve inclusief retrospectieve analyse.
2. Informeren van de zorgverstrekkers, optimaliseren van de algemene voorzorgsmaatregelen en toepassen van de aanvullende maatregelen indien deze nog niet voorzien (ingesteld) waren
 - Contacten met de betrokken verzorgingsequipe met bijzondere aandacht voor elementen die de toepassing van de controlemaatregelen kunnen beperken (personeelstekort, vervangingspersoneel, ...) en met recente aanpassingen in de organisatie van de zorgen
 - Analyse van de gevallen om een gemeenschappelijke oorsprong op te sporen (plaats van kolonisatie / infectie, specifiek onderzoek of behandeling, ...)

Maatregelen van de tweede lijn

Indien nieuwe gevallen optreden ondanks de toepassing van de adhoc maatregelen

1. Punctuele screening van alle patiënten van de betrokken eenheid en van elke nieuwe opname, indien dit nog niet het geval was:
 - voor het opmaken van de reële verspreiding van het probleem en
 - toepassing van het geheel van maatregelen bij gekoloniseerde patiënten.
2. Contact opnemen met de antibioticumbeleidsdeskundige ...
Het antibioticagebruik beperken en de empirische antibioticatherapie aanpassen op basis van het antibiotisch fenotype van het epidemisch species teneinde selectieve druk te voorkomen.
3. Versterken (optimaliseren) van reiniging en ontsmetting in de eenheid.
4. Regelmatig contact met de verzorgingsequipe om de toepassing van de maatregelen te auditeren en het klinische impact (morbiditeit en mortaliteit) te evalueren.

Maatregelen van de derde lijn

Indien nieuwe gevallen optreden ondanks de toepassing van de maatregelen van de tweede lijn

1. Regelmatige screening van alle patiënten van de betrokken eenheid (frequentie aan te passen in functie van de diensten / eenheden) en van elke nieuwe opname.
2. Isolatie of onderbrengen van ESBL-positieve patiënten in een afzonderlijke eenheid of deel van een eenheid.
3. Cohorteren van de verpleegkundigen → belangrijke aanpassing van de organisatie van het werk.
4. Opnamestop indien er een belangrijk klinische impact is op de eenheid en dit tot het epidemisch fenomeen is opgelost.
5. Analytische bevraging naar risicofactoren, besmettingsbron door middel van cohort- of case-control studies.

Maatregelen van de vierde lijn

Opnamestop totdat de laatste gekoloniseerde patiënt ontslagen is.

56. Wanneer mag men de contactvoorzorgsmaatregelen opheffen?

In risico-eenheden is het aanbevolen de aanvullende voorzorgsmaatregelen verder te zetten tot het verlaten van de eenheid, gezien de aanwezigheid van risicofactoren verbonden met patiënt en de selectieve antibioticadruk. Op het ogenblik van de transfer van de patiënt naar een niet-risico-eenheid en, in afwezigheid van andere gevallen, past men de algemene voorzorgsmaatregelen toe en bewaakt men het optreden van eventuele nieuwe gevallen. Met de huidige kennis van zaken, is er dus geen plaats voor regelmatige opvolging van de kolonisatieplaatsen en van het gastro-intestinaal dragerschap.

57. Welke attitude aannemen bij hospitalisatie van een gekende drager?

Dient men te screenen?

Indien een patiënt gehospitaliseerd is op een risico-eenheid, komt hij automatisch in het screeningsprogramma.

Dient men contactvoorzorgsmaatregelen te nemen in afwachting van het resultaat?

In de risico-eenheden: ja. Gezien het ontbreken van actuele gegevens volstaat één enkele afnameset. Indien deze negatief is, kunnen de aanvullende voorzorgsmaatregelen opgeheven worden. Een afnameset omvat (screening van) de plaatsen die vroeger positief waren en gastro-intestinaal dragerschap.

58. Dient men personeel te screenen in epidemische periodes?

Neen, er is geen bewijs dat het personeel een reservoir is van nosocomiale ESBL (tenzij zeldzame uitzondering → dragerschap ter hoogte van de handen door chronische cutane laesies of dragen van kunstnagels).

Staalname van handen kan een didactische rol hebben.

59. Zijn omgevingskweken nuttig?

Zeker niet buiten epidemische perioden.

In geval van een epidemie, zelfs indien de omgeving niet de belangrijkste oorzaak van nosocomiale ESBL is (behalve uitzonderlijk), kunnen deze staalnames nuttig zijn indien:

- de verwerving gelinkt lijkt te zijn met één of een paar kamers, een bepaald onderzoek, ...
- de controlematregelen die goed worden uitgevoerd niet doeltreffend lijken te zijn.

De staalnames hebben voornamelijk een didactische rol voor sensibilisatie van het belang van handhygiëne.

60. Dient men het antibioticumbeleid of de voorschrijfgewoonten van antibiotica aan te passen in een eenheid met een epidemie?

Ingeval van een epidemie is het aanbevolen contact op te nemen met de antibioticumbeleidsdeskundige. Men moet het gebruik van antibiotica beperken en de empirische antibioticatherapie aanpassen aan het antibiotisch fenotype van het species teneinde selectiedruk te voorkomen.

...

Gezien de link tussen antibioticadruk en resistentie-ecologie, is het opportuun stil te staan bij het antibioticumbeleid van de bewuste sector (eenheid / dienst) om een onverwachte terugkomst van een epidemie in de toekomst te voorkomen.

Identificatie van patiënt

Voorbeeld van transferdocument

TRANSFERDOCUMENT NAAR WOON- EN ZORGCENTRA

Datum :/...../.....

Uw patiënt werd gehospitaliseerd in onze instelling op/...../.....
Een micro-organisme werd gedetecteerd tijdens het verblijf, waarvoor aanvullende voorzorgsmaatregelen werden ingesteld.

Micro-organisme*:	Datum 1° (pos) staal	Oorsprong ⁽¹⁾
<input type="radio"/> MRSA (methicilline-resistente <i>S. aureus</i>)	.. / .. /
<input type="radio"/> <i>Clostridium difficile</i>	.. / .. /
<input type="radio"/> ESBL-positieve enterobacteriën: / .. /
<input type="radio"/> Andere :.....	.. / .. /

(1) 1 bij opname ; 2 verwerving in het ziekenhuis

* Indien beschikbaar: toevoeging van antibiogram

Plaatsen die minstens éénmaal positief waren tijdens het verblijf:

- | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Neus | <input type="radio"/> Perineum | <input type="radio"/> Keel |
| <input type="radio"/> Chirurgische wonde | <input type="radio"/> Doorligwonde | <input type="radio"/> Andere wonde |
| <input type="radio"/> Expectoraties | <input type="radio"/> Urine | <input type="radio"/> Faeces |
| <input type="radio"/> Gastrostomie | <input type="radio"/> Hemocultuur | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Andere..... | | |

Toegepaste dekolonisatie

GEEN: reden

JA (dekolonisatie toegepast)

Wat	Datum start	Datum einde
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		

Nog positief bij ontslag:

- | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Neus | <input type="radio"/> Perineum | <input type="radio"/> Keel |
| <input type="radio"/> Chirurgische wonde | <input type="radio"/> Doorligwonde | <input type="radio"/> Andere wonde |
| <input type="radio"/> Expectoraties | <input type="radio"/> Urine | <input type="radio"/> Faeces |
| <input type="radio"/> Gastrostomie | <input type="radio"/> Hemocultuur | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> Andere..... | | |

Verder te zetten behandeling

- Neen
- Ja, welke
-
-
-
- Eventuele opmerkingen
-
-
-

Indien u nog vragen hebt, bv. over de noodzaak tot verdere opvolgstalen, laat niet na hiervoor ons team voor ziekenhuishygiëne te contacteren.

- | | | |
|---------|---------------------------------------|----------------|
| Dr..... | - Geneesheer-ziekenhuishygiënist | - tel. : |
| | - Verpleegkundige-ziekenhuishygiënist | - tel. : |
| | - Verpleegkundige-ziekenhuishygiënist | - tel. : |

Evenzeer dank om de betrokken eenheid / dienst te verwittigen indien de patiënt nog steeds drager is van de betreffende kiem en opnieuw dient gehospitaliseerd te worden of indien hij naar het ziekenhuis komt voor een consultatie of een ambulante diagnostische of therapeutische behandeling.

Samenstelling van de werkgroepen

Byl Bauduin	(Hygiène hospitalière, Hôpital Universitaire Erasme ULB)
Christiaens Geneviève	(Hygiène hospitalière, CHU ULg)
De Meerleer Francine	(Ziekenhuishygiene Onze-Lieve- Vrouwziekenhuis / Aalst)
Gérard Michèle	(Hygiène hospitalière, CHU Saint-Pierre ULB)
Glupczynski Youri	(Microbiologie médicale et hygiène hospitalière, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne Yvoir UCL)
Jans Béa	(Epidemiology Unit, ISP-WIV-IPH)
Janssens Hilde	(Microbiologie, Hygiène hospitalière UZA Antwerpen)
Laurent Christine	(Microbiologie médicale et hygiène hospitalière, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne Yvoir UCL)
Rodriguez Hector	(Microbiologie, Hôpital Universitaire Erasme ULB)
Simon Anne	(Microbiologie médicale et Hygiène hospitalière, Cliniques Universitaires Saint-Luc Bruxelles UCL)
Strale Huguette	(Hygiène hospitalière, Hôpital Universitaire Erasme ULB)
Struelens Marc	(Microbiologie, Hôpital Universitaire Erasme ULB)
Van Laer Frank	(Ziekenhuishygiene, UZA Antwerpen)

Referenties / verwijzingen:

Vraag 1

Livermore D.M. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:557-584.

Vraag 2

Bradford P.A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:933-51.

Jacoby G.A., Munoz-Price L.S. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352:380-91.

Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:657-86.

Vraag 3

Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:657-86.

Peña C., Pujol M., Ricart A., Ardanuy C., Ayats J., Liñares J. et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect.* 1997;35:9-16.

Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., Edelstein P.H., Fishman N.O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1162-71.

Asensio A., Oliver A., González-Diego P., Baquero F., Pérez-Díaz J.C., Ros P. et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis.* 2000;30:55-60.

Wiener J., Quinn J.P., Bradford P.A., Goering R.V., Nathan C., Bush K., Weinstein R.A. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517-23.

Kassis-Chikhani N., Vimont S., Asselat K., Trivalle C., Minassian B., Sengelin C. et al. CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in long-term care facilities, France. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1697-8.

Vragen 4, 5, 6

Struelens M. and Byl B. Epidémies en réanimation: identification et prise en charge. In: Carlet J., Dumay M.F., Lucet J.C., Macrez A. editors. Risques infectieux en réanimation. Masson, Paris, 2002;79-86.

Lucet J.C., Chevret S., Decre D., Vanjak D., Macrez A., Bédos J.P. et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis. 1996;22:430-6.

Harris A.D., Nemoy L., Johnson J.A., Martin-Carnahan A., Smith D.L., Standiford H. et al. Co-carriage rates of vancomycin-resistant Enterococcus and extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria among a cohort of intensive care unit patients: implications for an active surveillance program. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004;25:105-8.

Werkgroep Infectie Preventie Nederland Maatregelen tegen overdracht van bijzonder-resistente micro-organismen (BRMO). December 2005.

http://wip.nl/free_content/Richtlijnen/BMRO.pdf

Kluytmans-VandenBergh M.F.Q., Kluytmans J.A.J.W., Voss A. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resistant microorganisms (HRMO). Infection 2005;33:309-13.

Vraag 8

Livermore D.M., Woodford N. Laboratory detection and reporting of bacteria with extended spectrum β -lactamases. 2006.

<http://www.hpa-standardmethods.org.uk/documents/qsop/pdf/qsop51.pdf>

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, seventeenth informational supplement. 2007. M100-S17.

European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) (voor details zie:

<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/index.html>)

Vraag 9, 10

Pfaller M.A., Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis. 2006;42 (suppl 4):153-63.

Livermore D.M., Brown D.F. Detection of beta-lactamase-mediated resistance. J Antimicrob Chemother. 2001;48 Suppl 1:59-64.

Vraag 11

Sanders C.C., Barry A.L., Washington J.A., Shubert C., Moland E.S., Traczewski M.M. et al. Detection of extended-spectrum-beta-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae with Vitek ESBL test. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2997-3001.

Livermore D.M., Struelens M., Amorim J., Baquero F., Bille J., Canton R. et al. Multicentre evaluation of the VITEK 2 Advanced Expert System for interpretive reading of antimicrobial resistance tests. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:289-300.

Stürenburg E., Sobottka I., Feucht H.H., Mack D., Laufs R. Comparison of BDPhoenix and VITEK2 automated antimicrobial susceptibility test systems for extended-spectrum beta-lactamase detection in *Escherichia coli* and *Klebsiella* species clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;45:29-34.

Wu T.L., Siu L.K., Su L.H., Lauderdale T.L., Lin F.M., Leu H.S. et al. Outer membrane protein change combined with co-existing TEM-1 and SHV-1 beta-lactamases lead to false identification of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:755-61.

Queenan A.M., Foleno B., Gownley C., Wira E., Bush K. Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. *J Clin Microbiol.* 2004;42:269-75.

Vraag 12

Lee S.Y., Kotapati S., Kuti J.L., Nightingale C.H., Nicolau D.P. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(11):1226-32.

Paterson D.L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control.* 2006;34:S20-28;discussion S64-73.

Vraag 13, 14, 15

Struelens M. and Byl B. Epidémies en réanimation: identification et prise en charge. In: Carlet J., Dumay M.F., Lucet J.C., Macrez A. editors. *Risques infectieux en réanimation.* Masson, Paris, 2002;79-86.

Vraag 16

Rodríguez-Baño J., Navarro M.D., Romero L., Muniain M.A., Perea E.J., Pérez-Cano R., Hernández J.R., Pascual A. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):37-45.

Vraag 17

http://www.nsih.be/surv_mrea/deelname_nl.asp

Vraag 18, 19

Conterno L.O., Shymanski J., Ramotar K., Toye B., Znovar R., Roth V. Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting. *J Hosp Infect*. 2007;65:354-60.

Vraag 19

Di Martino P., Livrelli V., Sirot D., Joly B., Darfeuille-Michaud A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infect Immun*. 1996;64:2266-73.

Harris A.D., Kotetishvili M., Shurland S., Johnson J.A., Morris J.G., Nemoy L.L., Johnson J.K. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control*. 2007;35(2):97-101.

Harris A.D., Perencevich E.N., Johnson J.K., Paterson D.L., Morris J.G., Strauss S.M., Johnson J.A. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1347-50. Epub 2007 Oct 16.

Rodríguez-Baño J., Navarro M.D., Romero L., Muniain M.A., Perea E.J., Pérez-Cano R., Hernández J.R., Pascual A. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):37-45. Epub 2005 Nov 29.

Vraag 19, 26

Kola A., Holst M., Chaberny I.F., Ziesing S., Suerbaum S., Gastmeier P. Surveillance of extended spectrum beta-lactamase-producing bacteria and routine use of contact isolation: experience from a three-year period. *J Hosp Infect*. 2007;66:46-51.

Vraag 26, 29

Kac G., Podglajen I., Vaupré S., Colardelle N., Buu-Hof A., Gutmann L. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from environmental and clinical specimens in a cardiac surgery intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(10):852-5.

Vraag 36, 37

Pittet D., Safran E., Harbarth S., Borst F., Copin P., Rohner P., Scherrer J.R., Auckenthaler R. Automatic alerts for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and control: role of a hospital information system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17(8):496-502.

Safran E., Pittet D., Borst F., Thurler G., Schulthess P., Rebouillat L., Lagana M., Berney J.P., Berthoud M., Copin P. Computer alert and quality of care: application to the surveillance of hospital infections. *Rev Med Suisse Romande.* 1994;114(11):1035-43.

Richtlijnen voor de beheersing en preventie van overdracht van methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Belgische ziekenhuizen. Hoge Gezondheidsraad België (HGR 7725, juni 2005)

Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'action sociale. Comité technique national des infections nosocomiales. 1999.

Vraag 52

Peña C., Pujol M., Ardanuy C., Ricart A., Pallares R., Liñares J., Ariza J., Gudiol F; Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(1):53-8.

Lucet J.C., Chevret S., Decre D., Vanjak D., Macrez A., Bédos J.P. et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis.* 1996;22:430-6.

Vraag 54

Hospital Epidemiology and Infection Control. C. Glen Mayhall 2004.

Vraag 55

Centers for Disease Control and Prevention. Management of Multi-Resistant Organisms in Health Care Settings. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention. 2006.

<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>

Macrae M.B., Shannon K.P., Rayner D.M., Kaiser A.M., Hoffman P.N., French G.L. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *J Hosp Infect.* 2001;49:183-92.

Richards C., Alonso-Echanove J., Caicedo Y., Jarvis W.R. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nursery in Cali, Colombia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(3):221-5.

Vraag 56

Harris A.D., McGregor J.C., Furuno J.P. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis.* 2006;43:S57-61.

Vraag 57

Harris A.D., McGregor J.C., Furuno J.P. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis.* 2006;43:S57-61.

International Infection Control Council. Best Infection Control Practices for Patients with Extended spectrum Beta Lactamase Enterobacteriaceae. 2005.

Vraag 58

Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:657-86.

Gupta A., Della-Latta P., Todd B., San Gabriel P., Haas J. et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:210-5.

International Infection Control Council. Best Infection Control Practices for Patients with Extended spectrum Beta Lactamase Enterobacteriaceae. 2005.

Vraag 59

Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:657-86.

International Infection Control Council. Best Infection Control Practices for Patients with Extended spectrum Beta Lactamase Enterobacteriaceae. 2005.

van't Veen A., van der Zee A., Nelson J., Speelberg B., Kluytmans J.A., Buiting A.G. Outbreak of infection with a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain associated with contaminated roll boards in operating rooms. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4961-7.

Vraag 60

Lee S.O., Lee E.S., Park S.Y., Kim S.Y., Seo Y.H., Cho Y.K. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:832-7.

Lin M.F., Huang M.L., Lai S.H. Risk factors in the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case-control study in a district teaching hospital in Taiwan. *J Hosp Infect.* 2003;53(1):39-45.

Tumbarello M., Spanu T., Sanguinetti M., Citton R., Montouri E., Leone F. et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):498-504.